



TITLE:

# GlycerolおよびMannitol剤投与による硬膜上頭蓋内圧の変動と症状について

AUTHOR(S):

米田, 俊一; 松田, 昌之; 後藤, 弘; 半田, 譲二; 半田, 肇

---

CITATION:

米田, 俊一 ...[et al]. GlycerolおよびMannitol剤投与による硬膜上頭蓋内圧の変動と症状について. 日本外科宝函 1977, 46(6): 731-739

ISSUE DATE:

1977-11-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208229>

RIGHT:

---

臨 床

---

Glycerol および Mannitol 剤投与による  
硬膜上頭蓋内圧の変動と症状について

京都大学医学部脳神経外科学教室（主任：半田肇教授）

米田 俊一，松田 昌之，後藤 弘  
半田 譲二，半田 肇

〔原稿受付：昭和52年7月18日〕

The Effects of Glycerol and Mannitol on the Epidural  
Intracranial Pressure of the Patients with  
Increased Intracranial Pressure

SHUNICHI YONEDA, MASAYUKI MATSUDA, HIROSHI GOTO,  
JYOJI HANDA and HAJIME HANDA

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School  
(Director : Prof. Dr. HAJIME HANDA)

**Abstract**

Since the discovery by WEED and McKIBBEN that the intravenous administration of hypertonic sodium chloride or glucose solution was followed by a reduction of the cerebrospinal fluid pressure, the treatment of intracranial hypertension with hypertonic solution has been widely used in neurosurgical practice. JAVID and SETTLAGE demonstrated the clinical usefulness of intravenous administration of urea. But a number of untoward side effects of intravenous urea have been reported, such as rebound phenomenon, inflammatory reaction of vessels, hemoglobinuria and so on. These side effects are not observed in intravenous administration of mannitol; therefore, the mannitol has been widely used in the management of increased intracranial pressure. VIRNO (1961) tried intravenous and oral administrations of glycerol on experimental animal. CANTORE, et al. (1964) introduced it into neurosurgical practice. But for the first few years after introduction of glycerol, several cases of hemoglobinuria were reported.

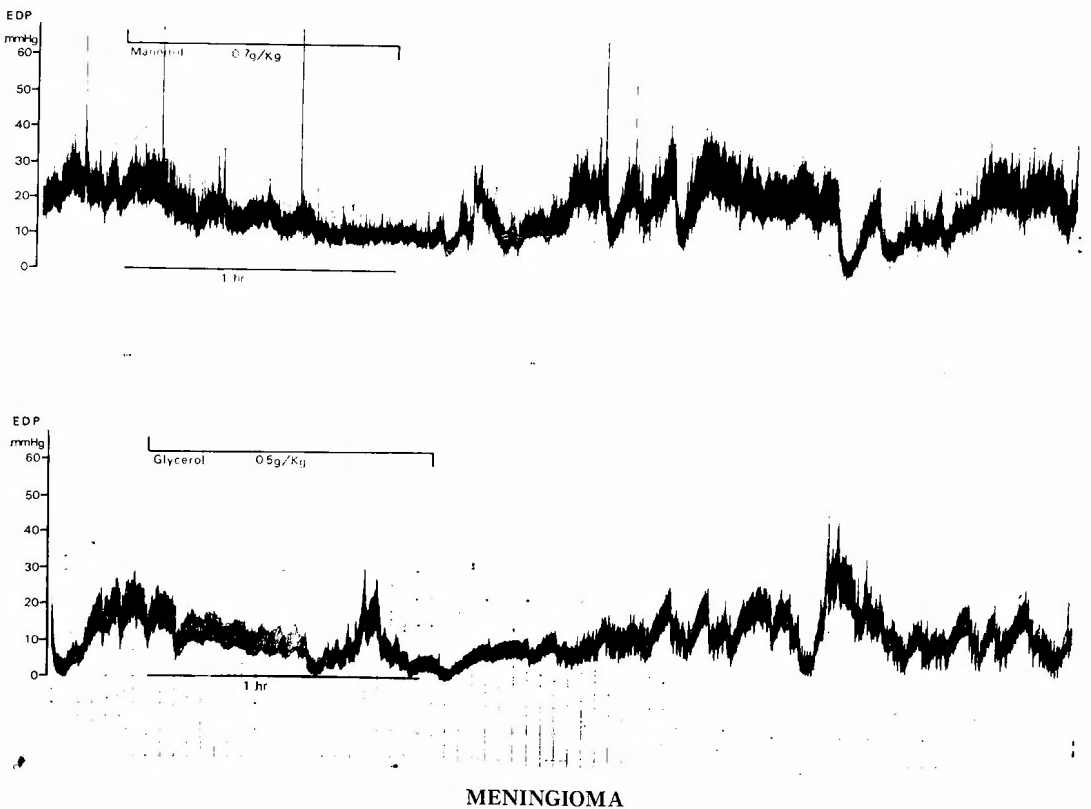
---

Key words : Continuous intracranial pressure, Glycerol, Mannitol

Present address : Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

This paper reports on the effect of intravenous administration of glycerol and mannitol on the epidural intracranial pressure (EDP) in 8 patients with brain tumor. Glycerol was prepared as 10 per cent solution, in which 5 per cent fructose was added as an antihemolysis agents. This compound solution was named CG-A30. Mannitol was prepared as 15 per cent solution.

EDP was monitored by using SFT transducer. In 4 cases of them, the comparative study of mannitol and glycerol infusion was performed. The effect of 250 ml of CG-A30 given over the period of 13 to 72 minutes and of 250 ml of mannitol over the period of 60 to 100 minutes are illustrated in Figs. 1 to 9. There were no differences between mannitol and glycerol on the rebound phenomenon, initial effect and duration of the effects on EDP. We have no experience of the hemoglobinuria by using 10 per cent glycerol CG-A30.



**Fig. 1.** Case 1. 57 year-old woman. Effect of mannitol and glycerol in a patient with parasagittal meningioma. Intravenous administration of 15 per cent mannitol at a rate of 250 ml /60min. (above). Intravenous administration of 10 per cent glycerol at a rate of 250 ml /60 min. (below). Note a significant reduction of base line pressure and no early rebound phenomenon with either hypertonic solution.

脳神経外科領域においてとり扱う症例には頭蓋内圧亢進症状を有する例が少なくない。そのような症例においては、その疾患の原因的治療の場合はいうまでもないが、保存的療法であっても、とにかくできるだけ速かに頭蓋内圧を適正な値にまでもってゆくことが1つの治療方針でもある。

減圧療法には手術的療法と保存的療法がある。このうち、保存的療法には、過換気（気道の確保）、体位（殊に脳静脈、頸静脈、中心静脈圧を上げないような体位）、高張溶液療法（脱水療法）、副腎皮質ホルモン療法、利尿療法があげられるが、それぞれに長所、短所がある。一般的には、これらの種々の療法を組合せて各々の症例に用い頭蓋内圧の低下を促し、症状改善を期待する方法をとっている。これらの保存的減圧療法の中の薬物療法で主たるものは高張溶液療法と副腎皮質ホルモン療法である。ことにステロイド剤による効果は目覚ましいものがあり、症状改善、圧降下も持続的である。この副腎皮質ホルモン療法については改めて報告するが、今回われわれは高張溶液療法の中で Mannitol と Glycerol 剤投与による頭蓋内圧変動とその効果について報告する。

## 方法および症例

各症例は入院時に神経学的所見および種々の補助検査法で頭蓋内圧亢進を有すると考えられる症例を選んだ。症例は glioma 5 例, meningioma 1 例, 頭蓋内 sarcoma 1 例, 転移性脳腫瘍 1 例の計 8 例である。全例に 10% Glycerol 溶液を投与し、その内 4 例に 15% Mannitol 溶液を投与して、両者の効果を比較検討した。投与法は 10% Glycerol 溶液に 5% Fructose を溶血防止のため添加したものを使用し、Glycerol で 0.5g/kg を 10~60 分間で点滴静注した。一方、15% Mannitol 溶液を 0.7~0.8g/kg で 60~100 分間に点滴静注を行った。頭蓋内圧測定法には種々の方法があるが、われわれは硬膜上頭蓋内圧測定法を用いた。全例開頭手術前に SFT トランスデューサ<sup>8)</sup>を局麻下で右または左前頭頭頂部の硬膜上に装着し硬膜上連続頭蓋内圧測定を行った。本方法はすでに発表した如く頭蓋内圧測定では最も安全な方法である。

症例 1：(図 1)。57 才。女性。parasagittal meningioma。左上下肢の運動障害、左同名性半盲で入院。脳血管写にて右後頭頭頂部に髄膜腫と思われる所見を

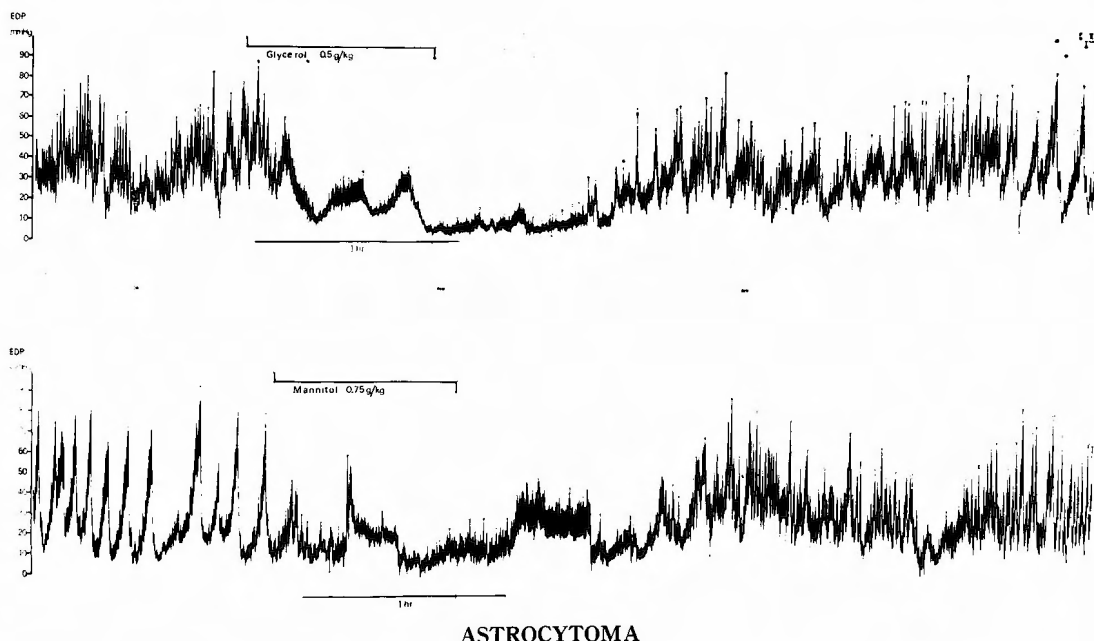


Fig. 2. Case 2. 35 year-old man. Effect of glycerol and mannitol in a patient with left frontal astrocytoma. Intravenous administration of 10 per cent glycerol at a rate of 250 ml/67 min. (above). Intravenous administration of 15 per cent mannitol at a rate of 250 ml/55 min. (below). Note a significant EDP reduction after 10 minutes and no early rebound phenomenon in either solution.

得た. transducer 装着後, 15% Mannitol 0.7g/kg を約60分間で点滴静注を行った (図1上). 更に, 5時間後に10% Glycerol 0.5g/kg を約60分間で点滴静注した (図1下). 両薬剤の投与中および投与後も頭蓋内圧は降下をみたが, その間の症状は何らの改善もみられなかった. また Mannitol と Glycerol との圧降下度は殆んど同程度とみられ点滴終了時に最低値を示しているが, ほぼ1時間後には投与前の頭蓋内圧に復帰している. 一般に頭蓋内圧亢進例で入眠中に圧上昇を認めることがある. この記録で Mannitol 点滴終了時患者は睡眠中であり, 前記の作用を考慮すれば両薬剤の rebound について判定することは困難である.

症例2: (図2). 35才. 男性. 左前頭葉 astrocytoma. 頭痛, 痙攣発作, 性格変化で入院. 脳血管造影および CT scan にて左前頭部の cystic tumor と判明した.

transducer 装着後, 10% Glycerol 0.5g/kg を約67分間で点滴静注した. その20分後より頭痛軽減を認め, 硬膜上頭蓋内圧も Glycerol 投与前 70~80mmHg の peak pressure を示していたものが Glycerol 注入と共に急速に降下し, 点滴終了時には約 10mmHg にまで降下した. これは約45分間持続したが, その後次第に圧上昇を示し, 点滴終了後の約1時間30分目頃にはほぼ投与前の頭蓋内圧に戻っている (図2上). さらに, 約4時間後に15% Mannitol 0.75g/kg を55分間で点滴静注した (図2下). pressure wave は消失し, base line pressure は 10~20mmHg で投与前とはほぼ同値であり, 点滴終了後約1時間程は降下していた. しかし, その後は次第に圧上昇をきたし投与前に近い値にまで上昇していた. 本症例においても各々 Mannitol, Glycerol 点滴前の pressure pattern が異なり記録上

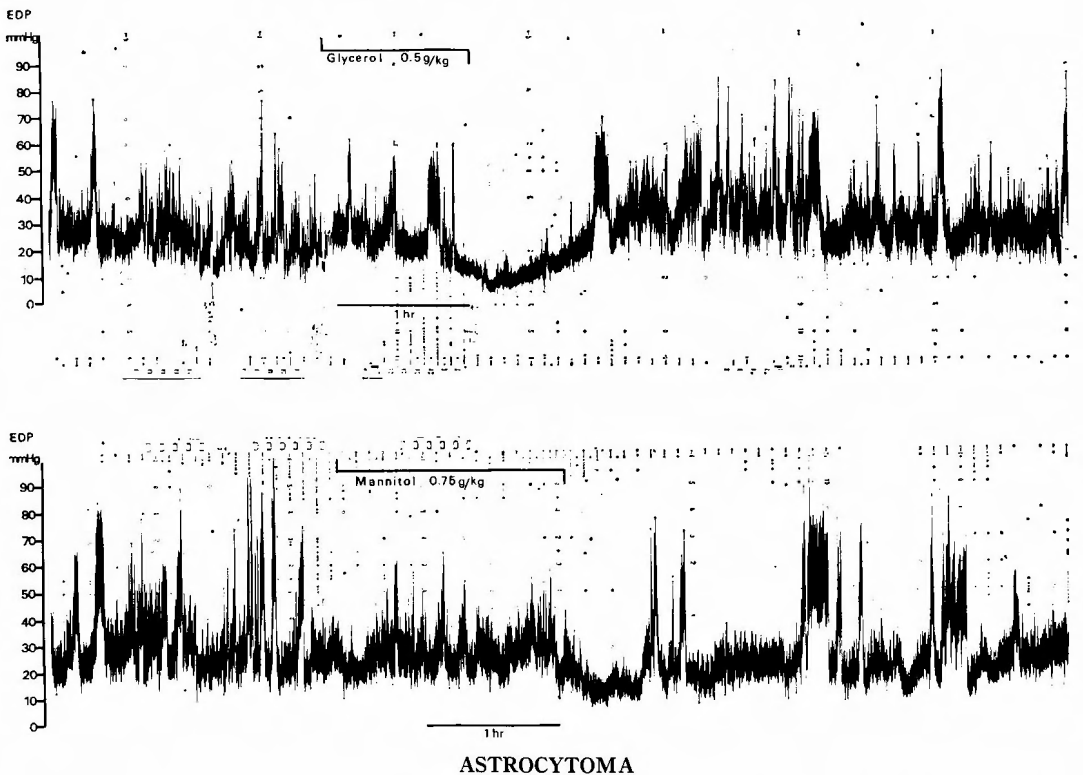


Fig. 3. Case 3. 32 year-old man. Effects of glycerol and mannitol in a patient with left frontal astrocytoma. Intravenous administration of 10 per cent glycerol at a rate of 250 ml/60 min. (above). No significant EDP reduction was obtained during infusion, but absence of pressure wave and reduction of base line pressure were seen at the end of administration. Intravenous administration of 15 per cent mannitol at a rate of 250 ml/100 min. (below). Note a slight reduction of pressure wave during administration.

は Glycerol の方が圧降下の程度が強いようにも思われるが判定し難い。

症例 3 : (図 3) . 32才. 女性. 左前頭葉 astrocytoma. 頭痛, うっ血乳頭で入院. 脳血管写および CT scan にて左前頭部腫瘍と診断. transducer 装着後 20~30mmHg の base line pressure と散発的な 70mmHg に達する pressure wave を認めた. Glycerol 0.5 g/kg を60分間で点滴静注した(図 3 上). 記録上, 点滴中の base line pressure および pressure wave は殆んど変化なく, 投与終了直後より base line pres-

sure の降下とともに pressure wave も消失した. この間頭痛は軽減したが, 1時間後には頭蓋内圧は投与前の圧に戻り plateau wave の出現もみた. 一方, 本症例に Mannitol 0.75g/kg を100分間で点滴静注したところ(図 3 下), 点滴中やや pressure wave は抑制されるも base line pressure は殆ど変化なく, 点滴終了後30分程すると base line pressure の降下を認めた.

症例 4 : (図 4, 5) . 29才. 女性. 左前頭葉 glioblastoma. 散発性頭痛, うっ血乳頭, 痙攣発作, 右上肢不

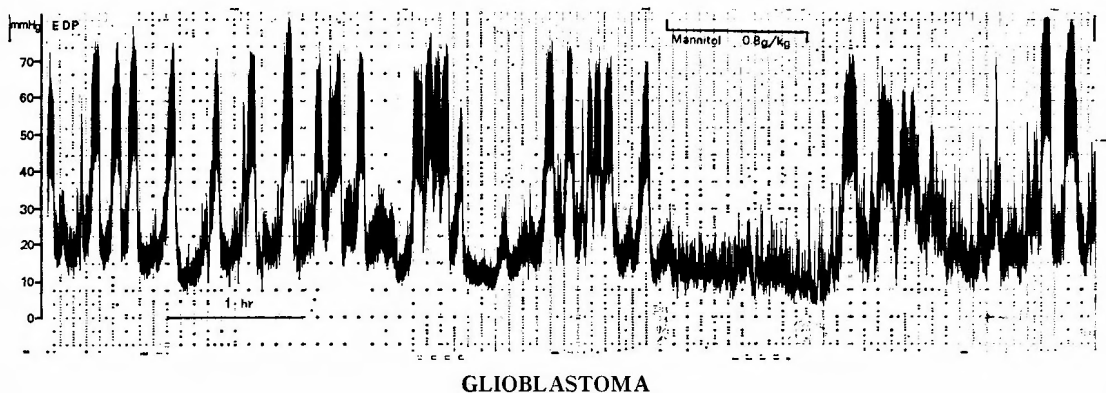


Fig. 4. Case 4. 29 year-old woman. Effect of mannitol in a patient with left frontal glioblastoma and frequent plateau waves. Intravenous administration of 15 per cent mannitol at a rate of 4 ml/min. Note a rapid reduction of EDP and absence of plateau wave during administration.

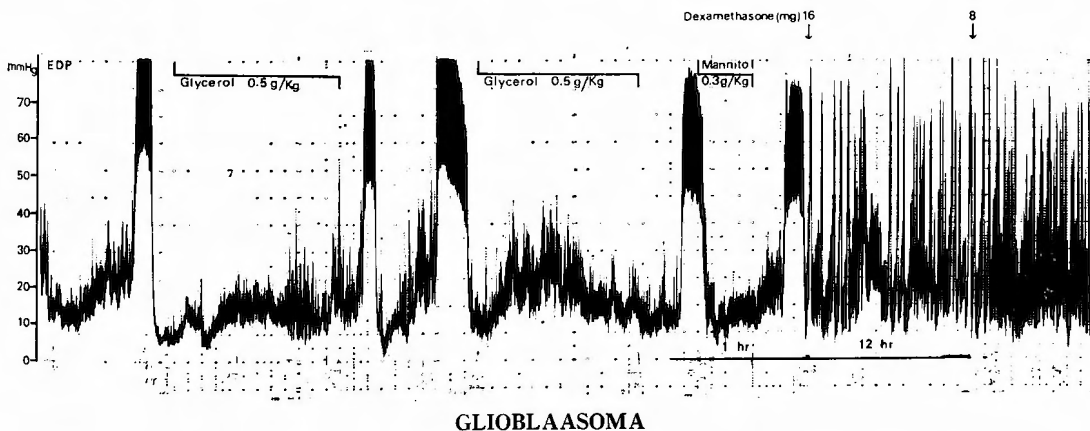


Fig. 5. Case 4. 29 year-old woman. Effect of glycerol in a patient with left frontal glioblastoma. Intravenous administration of 10 per cent glycerol at a rate of 250 ml/72 min. (left). 250 ml/60min. (middle). Note a rapid reduction of the EDP and absence of plateau wave during administration. Intravenous administration of 15 per cent mannitol at a rate of 100 ml/24 min. (right). Note absence of plateau wave during mannitol infusion.

全麻痺で入院。脳血管写およびCTにて左前頭部腫瘍と診断。transducer装着後、著名な plateau wave の出現を認め、plateau wave 出現時に頭痛、顔面紅潮をともなった。Mannitol 0.8g/kg を60分間で点滴静注すると、その直後より plateau wave の完全な消失を認めるも、base line pressure はやや降下する程度であった。点滴終了後約10分程すると再び著明な plateau wave が出現した。一方、10% Glycerol 0.5g/kg をそれぞれ約72分間、66分間と約1時間の間隔で点滴静注したところ、Mannitol の場合と同様にその直後より plateau wave の消失をみ、終了後10数分すると plateau wave が再現した(図5)。この症例において Mannitol および Glycerol の効果は図4、図5でみられるように殆ど同じと判定した。いずれの場合

も、点滴中頭痛を訴えなかったが、この程度の投与量と投与時間では投与中に plateau wave を抑制する効果はあっても持続的な効果は期待できなかった。

症例5:(図6)。66才。女性。cerebral sarcoma。傾眠状態、右上下肢不全麻痺で入院。脳血管写およびCT scan で左脳室腫瘍と診断。transducer 装着後、硬膜上頭蓋内圧は 20~30 mmHg で大きな圧変動は入眠中も認めなかった。10% Glycerol 0.5g/kg を72分間で点滴静注すると、直ちに圧降下を認め、終了時に最低値を示した。この症例でも頭蓋内圧降下の効果は点滴終了後約1時間30分程度であった。また、症状改善はほとんどなかった。

症例6:(図7)。46才。男性。転移性脳腫瘍。頭痛。うっ血乳頭で入院。脳血管写およびCT scan で

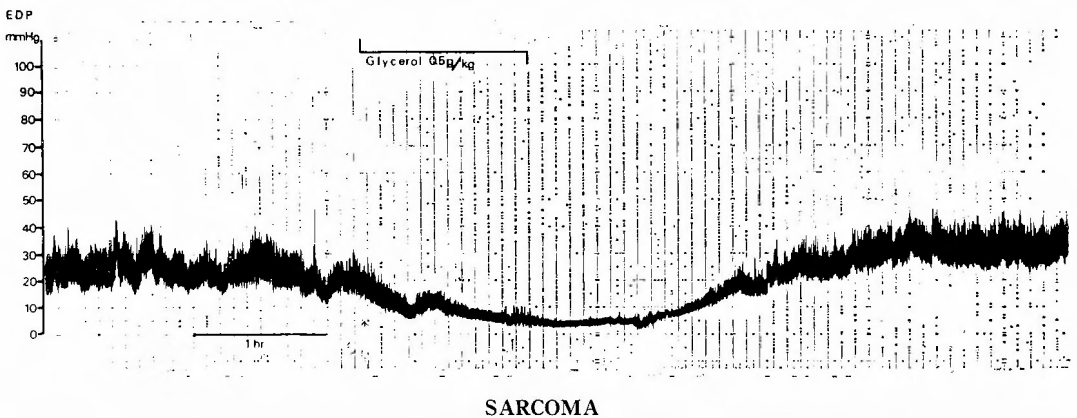


Fig. 6 Case 5. 66 year-old woman. Effect of 10 per cent glycerol in a patient with cerebral sarcoma. Intravenous administration at a rate of 250 ml/72 min. Note a significant reduction of base line pressure and no early rebound phenomenon.

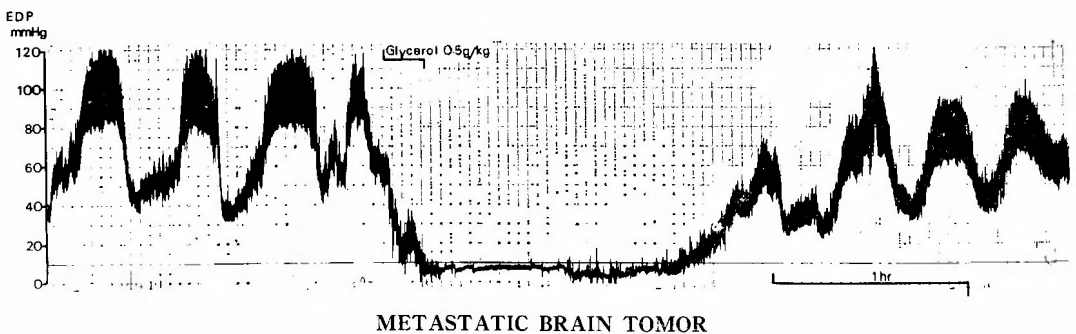


Fig. 7. Case 6. 46 year-old man. Effect of 10 per cent glycerol in a patient with metastatic brain tumor and frequent plateau waves. Intravenous administration at a rate of 250 ml/13 min. Note a rapid reduction of EDP, absence of plateau wave and no early rebound phenomenon.

右側頭葉腫瘍と診断. transducer 装着後の硬膜上頭蓋内圧は base line pressure が約 40mmHg で最高 120 mmHg に近い plateau wave が 1 時間に 2~3 回出現し,これに一致して頭痛,嘔気を訴えた. 10% Glycerol 0.5g/kg を約13分間の急速点滴静注した. 硬膜上頭蓋内圧は急激な降下を示し,点滴終了時には base line pressure は10mmHg 以下にまでなった. この圧降下は約80分間程持続した後,次第に上昇し再び plateau wave の出現をみるに至った. この圧降下中,患者は頭痛,嘔気を訴えなかった.

症例 7 : (図 8). 29才. 男性. 左前頭葉 glioblastoma. 記憶力障害, うっ血乳頭で入院. 脳血管写および CT scan にて左前頭部腫瘍と診断. transducer 装

着後の硬膜上頭蓋内圧の記録では散発的な plateau wave の出現を認めた. 10% Glycerol 0.5g/kg を約40分間で点滴静注した. その開始直後より base line pressure の降下とともに pressure wave の消失を認め, 終了直後には硬膜上頭蓋内圧は 10mmHg 以下に降下した. この時点では, 患者は頭痛を訴えなかった. しかし, 以後は次第に圧上昇を示し, 点滴終了後約50分で base line pressure がもとに戻り, 時々 plateau wave が出現した.

症例 8 : (図 9). 35才. 男性. 右前頭葉 glioblastoma. 頭痛, 痙攣発作で入院. 脳血管写および CT scan にて右前頭部腫瘍と診断. transducer 装着後の硬膜上頭蓋内圧は base line pressure が20~30mmHg

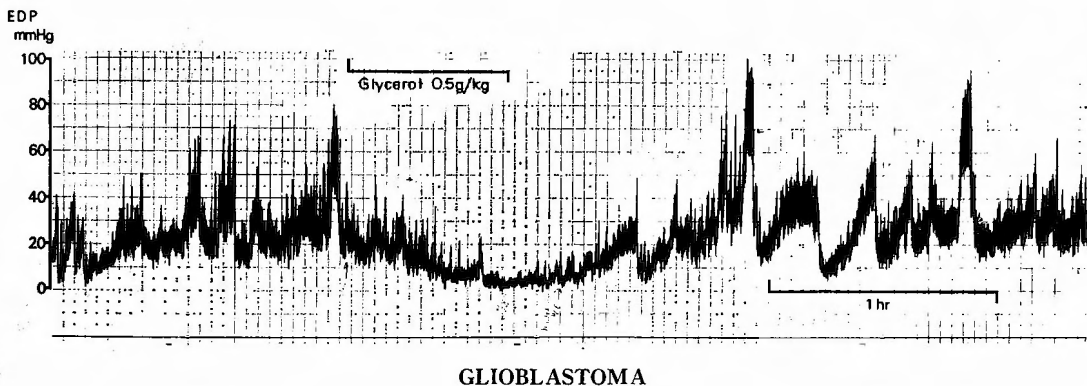


Fig. 8. Case 7. 29 year-old man. Effect of 10 per cent glycerol in a patient with the left frontal glioblastoma. Intravenous administration at a rate of 250 ml/40 min. Note a significant pressure reduction.

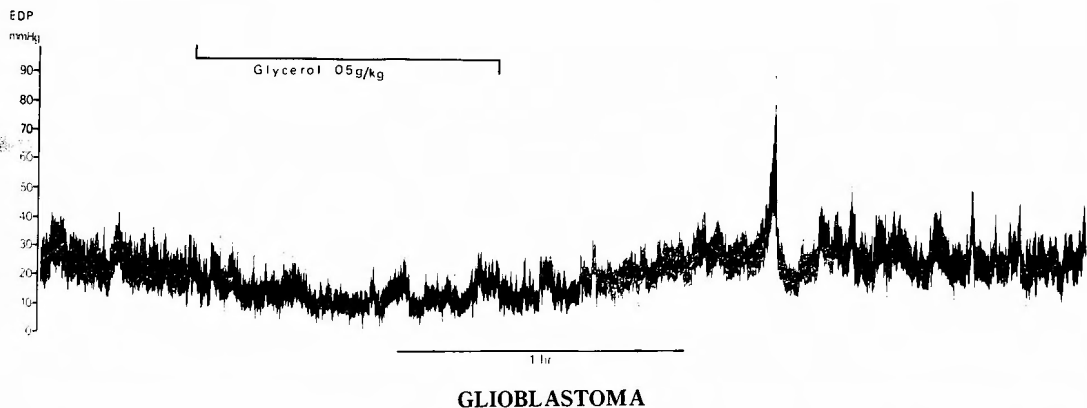


Fig. 9. Case 8. 35 year-old man. Effect of 10 per cent glycerol in a patient with the right frontal glioblastoma. Intravenous administration at a rate of 250 ml/60 min. Note a significant reduction of base line pressure.



であった。10% Glycerol 0.5g/kg を60分間で点滴静注したが、開始直後より圧降下を認め、終了時には15mmHgまで降下した。しかし、終了後20分程でもとの圧にまで上昇していた。点滴中特に症状改善はみられなかった。

## 考 察

頭蓋内圧亢進症に対する高張溶液療法は1919年 Weed, McKibben<sup>7)</sup> らがはじめて高張の sodium chlorid および glucose を投与して頭蓋内圧の下ることを発見した。その後、Javid, Settlege<sup>3)</sup> らが urea を使用して以来、広く脳神経外科領域で使用され、高張溶液療法は一般的に使用されるようになった。しかしながら、urea には rebound があること、静脈炎をおこし易いこと、血尿などの副作用があった。その後 Mannitol が開発されて以来、これらの副作用が少ないことからもっぱら Mannitol が一般的に使用されるようになった。1961年に Virno<sup>6)</sup> らが動物実験で Glycerol を静脈内および経口投与し有効であることを確かめた。また、Cantore<sup>1)</sup> は1964年に臨床的応用を試み、経口投与での頭蓋内圧の降下を報告した。その後 Meyer<sup>5,6)</sup> らは、acute cerebral infarction の症例において Glycerol を投与し頭蓋内圧の降下とともに点滴中脳血流量の増加を認めた。しかも投与後も頭蓋内圧に rebound がみられないことを強調した。

われわれは8例の脳腫瘍患者に10% Glycerol を点滴静注して頭蓋内圧の連続記録を行ったところ、効果の差はあれ全例に頭蓋内圧の低下を認めた。また、8例中4例において15% Mannitol との効果と比較検討した(症例1, 2, 3, 4)。その結果、同一患者では、ほぼ同時間で点滴静注したところ、硬膜上頭蓋内圧は降下速度もその持続時間も殆ど同じであった。さらに、点滴前の頭蓋内圧にもどるまでの時間および rebound についても大差ないと判定した。症例1, 2, 3では Glycerol の方がやや圧降下の持続時間が長く、しかも rebound が少ないような印象をうけるが、頭蓋内圧亢進をとまなう症例では頭蓋内圧の日内変動が大きく、ことに、入眠時などの圧上昇する場合があり、生理的に同一状態での比較は困難であった。著明な plateau wave が出現した症例4, 6では点滴開始直後より plateau wave の消失がみられ、症例4では Mannitol との比較でほぼ同じ効果と判定できた。Glycerol の急速点滴を行った症例6では plateau wave の消失とともに base line pressure も低下し

た。

症状改善の面からは、8例の内6例で頭痛を訴え、この内5例への Glycerol および Mannitol の点滴による頭蓋内圧低下中、頭痛が消失していた。しかし、その他の神経学的症状は頭蓋内圧が低下してもほとんど変化はみられなかった。

副作用については Glycerol が点滴静注の際、溶血現象をおこし血色素尿を認める点であるが、10% Glycerol に溶血防止剤として5% Fructose を添加したもので安全であると判断した。われわれの症例8例において投与中および投与後、hemoconbiter<sup>®</sup> による尿中の潜血反応では全例陰性であった。

## 結 論

- 1) 8例の頭蓋内圧亢進症例において SET transducer を用いて硬膜上頭蓋内圧を測定すると10% Glycerol + 5% Fructose 溶液の点滴静注により全例で頭蓋内圧低下を認めた。
- 2) かなり強い頭痛を訴えた症例では Glycerol および Mannitol 点滴静注により頭痛の軽快を認めた。
- 3) 8例の内4例において15% Mannitol 溶液と比較検討したところ、頭蓋内圧の降下速度、持続時間、rebound などとはほぼ同じと判定した。
- 4) 10% Glycerol + 5% Fructose 溶液の点滴静注では尿中の潜血反応は全例陰性であった。

最後に試料(CG-A30)提供していただいた中外製薬学術部に感謝の意を表します。

## Reference

- 1) Cantore GP, Guidetti B et al : Oral glycerol for the reduction of intracranial pressure. J Neurosurg 21: 273-283, 1964.
- 2) Hashi K, Meyer JS, et al : Effect of glycerol and intracerebral phenoxybenzamine on cerebral hemodynamics and metabolism after experimental subarachnoid hemorrhage. J Neuro Sci 17: 23-28, 1972.
- 3) Javid M, and Settlege P: Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects. Preliminary report. J Amer Med Ass 160: 943-949, 1956.
- 4) Meyer JS, Fukuuchi Y, et al : Effect of intravenous infusion of glycerol on hemispheric blood flow and metabolism in patients with acute cerebral infarction. Stroke 3: 168-180, 1972.
- 5) Meyer JS, Charney JZ, et al : Treatment with

- glycerol of cerebral edema due to acute cerebral infarction. *Lancet* **2**: 993-997, 1971.
- 6) Virno M, Chiavarelli et al : Azione del glicerolo sull'edema cerebrale nel coniglio dopo craniectomia. *Gazz int Med Chir* **66** : 3509-3515, 1961.
- 7) Weed LH and McKibben PS : Pressure changes in cerebrospinal fluid following intravenous injection of solution of various concentrations. *Amer J Physiol* **48**: 512-530, 1914.
- 8) Yoneda S, Matsuda M et al : SFT-A new device for continuous measurement of intracranial pressure. *Surg Neurol* **1**: 13-15, 1973.